

## 手術 vs 非手術 — 食道癌・最新のエビデンスから —

七戸 俊明 近藤 哲

### 論 文 要 旨

食道癌の手術成績は決して満足のいくものではなく、手術治療を選択する場合にもリンパ節転移を認める場合では補助化学療法が推奨される。また、非手術治療として根治的化学放射線療法が選択されるが、一定の割合で遺残・再発があることから、治療成績の向上にはサルベージ手術が必要となる。食道癌の治療成績の向上には、手術治療と化学療法、CRTを組み合わせた集学的治療が必要で、外科医と非手術治療を担当する内科医や放射線科医との連携が必要である。

Key Words：食道癌，外科治療，サルベージ手術，補助化学療法，化学放射線療法

### はじめに

食道癌の治療法には、手術治療、内視鏡的治療、化学療法、放射線治療、化学放射線療法 (chemoradiation therapy ; CRT) など、複数の治療選択肢が癌の進行度によって選択される<sup>1)</sup>(図1)。また、最近ではCRTの治療成績の向上により、手術可能な症例に対しても、根治治療としてCRTが選択されるようになってきた。一方で、手術単独での成績は決して良好とは言えないため、手術治療は頸胸腹部の3領域リンパ節郭清術など、術式の向上による治療成績の向上を目指してきた。また、手術療法に加えた補助化学療法についても有効性が検討され、現在ではリンパ節転移のある症例に対しては標準的に補助化学療法が行われるようになった。

なお、食道癌治療の標準化に際しては、バレット食道を背景とした腺癌が多い欧米と扁平上皮癌が大半の

日本では組織型が異なること、また術式にも違いがあることから、欧米での臨床データをそのまま我が国に受け入れることができないため、我が国独自でエビデンスを構築していく必要がある。国内の多施設共同の臨床試験の多くはJapan Clinical Oncology Group (JCOG) 食道がんグループにより計画、実施されており、本論文でもその研究内容と結果を紹介する。

また、本論文では、各治療法の現状について論じ、

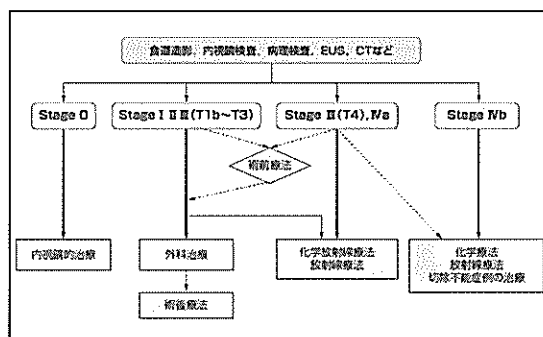


図1 食道癌治療のアルゴリズム  
(食道癌診断・治療ガイドライン 2007年4月版)

北海道大学腫瘍外科

本論文の要旨は、平成22年2月20日に行われた日本外科学会北海道地区生涯教育セミナーにおいて講演されたものである。

さらにステージ別に手術治療と非手術治療の治療選択について概説する。

### 食道癌に対する各種治療法の現状

#### ●手術治療

食道癌の手術成績が必ずしも満足できるものでないことが食道癌において非手術治療が選択される理由の一つであると思われる(図2)。食道癌の手術死亡に関する全国集計では、1990年代後半には手術死亡率(術後30日以内の死亡)5%前後、術後在院死亡率7%前後であったが、現在では手術死亡率1.2%、在院死亡率は2.8%と改善している(2008年、胸部外科学会集計)<sup>2)</sup>。これは、外科医にとっては術式の工夫や術後管理の進歩によって、ようやく到達し得た成績であると考えられるが、内科医や患者の受け止め方は外科医とは必ずしも同じではなく、手術リスクを避け、臓器温存が可能なCRTを選択する傾向がある。また、手術死亡率は改善したが、依然として食道癌手術は術後合併症の頻度が高く、半数以上の症例で、呼吸器合併症、反回神経麻痺、縫合不全などの何らかの合併症が起こること、長期成績では他の消化器癌に比較して再発率が高いこと、食事に関する愁訴の頻度が高く術後のQOLは必ずしも満足できないことなども、CRTを選択する理由と思われる。これに対して外科治療は、手術手技と周術期管理の洗練による手術死亡率と合併症率のさらなる低下、内視鏡外科手術の導入による低侵襲手術の実現など、たゆまぬ努力が必要である。また、最近では根治的(化学)放射線治療後の癌遺残・再発に対する救済手術(サルベージ手術)の機会も増えてきている。サルベージ手術は、放射線障害の影響によって、周術期死亡や術後の合併症が通常の計画手術に比較して頻度が高いことが知られている。内外の手術成

績の報告では、在院死亡率が7-33%と報告されており<sup>3)</sup>、通常の手術の約3倍の手術リスクがあると考ええてよい。また、臓器浸潤がありT4と判断され、切除不能を理由にCRTを施行した症例が、腫瘍の縮小によってダウンスレージングされたとの判断で、サルベージ手術を行う場合があるが、CRT後には腫瘍が存在していた部位の臓器間の境界が明確でないため、手術の際には慎重な剥離操作が要求される。特に手術操作による気管や大動脈などの損傷は術死に直結するため、サルベージ手術は食道癌手術に対して十分な経験を有する施設で実施するのが望ましい。また、サルベージ手術は、非手術治療を尽くされたうえで手術の他に治癒を望める選択肢がない症例であるため、手術治療のリスクとベネフィットについては十分なインフォームドコンセントを行ったうえで実施する必要がある。

#### ●化学放射線療法

米国での比較試験の結果などから、化学放射線療法は放射線単独の治療に比較して明らかな治癒率の向上が示されており、CRTは非手術治療の標準的治療であり、切除不能のT4食道癌症例に対しては第一選択となる治療法である。切除可能な食道癌に対する手術治療と根治的CRTとのランダム化比較試験(randomized control trial; RCT)の結果は未だないものの、過去の臨床試験の結果では、CRTにより外科手術症例に匹敵するような成績が得られている。ガイドラインでは、切除可能な食道癌に対する標準治療は手術治療で、CRTは治療選択肢の一つとして、手術に適さないあるいは食道温存を希望する症例に適應される、とある<sup>1)</sup>。実際、手術治療には手術死亡、術後合併症などの懸念がありCRTを選択する患者も多い(図2)。また、食道癌の場合は他の消化器癌と異なりCRTで完治する場合も少なくないこともCRTは重要な選択肢となりうる理由である。標準的には5FUとCDDPによる併用化学療法に50Gy-60Gyの放射線照射(原発巣+所属リンパ節)の同時併用が行われる。切除可能なStage II, III食道癌に対する根治的CRTの成績を大まかにまとめると、2/3の症例が一度はCRに入るが、そのうちの半数(症例全体の1/3)に治癒を見込むことができ、残りの半数(全体の1/3)が再発する。CRに入らない症例は全体の1/3程度である。手術によって局所制御可能な遺残・再発であれば、サルベージ手術が唯一の治療のオプションとなる(図3)。

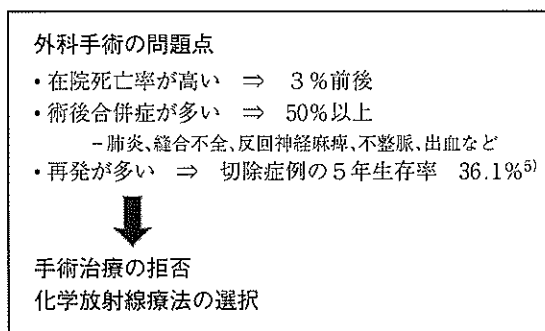


図2 手術治療 vs CRT なぜCRTを選択するのか？

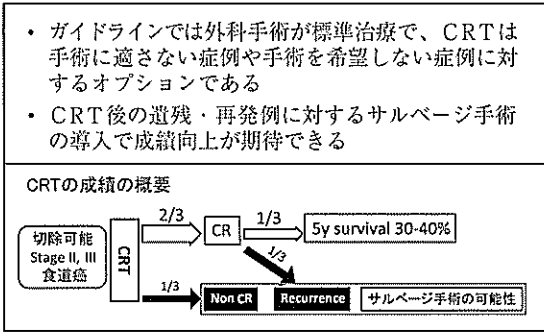


図3 Stage II, III 食道癌治療 手術治療とCRT

●内視鏡的粘膜切除術

癌腫が粘膜上皮内にとどまる病変 (Tis) は T1a-EP あるいは m1 と表記し、腫瘍が粘膜固有層にとどまる場合は T1a-LPM あるいは m2 と表記する。また腫瘍が粘膜筋板に達する場合には T1a-MM あるいは m3 と表記する。ガイドライン上のアルゴリズムでは Stage 0 食道癌は内視鏡的治療の適応と記載されているが<sup>1)</sup>、亜分類に従って EP, LPM と MM では異なった治療選択を立てなくてはならず、注意が必要である。食道癌治療ガイドラインでは、EMR は絶対的適応として、粘膜癌症例 (T1a) のうち、壁深達度 EP (m1) ないし、LPM (m2) と診断され、かつ周在性2/3以下のもの、としている。又、相対的適応としては、臨床的にリンパ節転移がない症例で、壁深達度 MM (m3), SM1 と診断したもの、あるいは EP, LPM で周在性2/3以上のものとある。食道癌の規約上、深達度 M (T1a) は全て Stage 0 であるが、深達度の亜分類別にリンパ節転移率を検討すると、EP, LPM ではリンパ節転移はないが、MM あるいは SM1 (粘膜下層上1/3あるいは EMR 標本で200 μm 以内の粘膜下層) に達する場合にはリンパ節転移率は10-15%とされるため、EMR の絶対適応とはならないのである。ちなみに深達度 SM2 (粘膜下層中1/3あるいは EMR 標本で200 μm を超える粘膜下層) の場合には、リンパ節転移率は50%に及ぶ。また、深達度が EP, LPM にとどまっても、2/3周から全周性の腫瘍に対する EMR は、切除後の狭窄の可能性が高く、EMR の絶対的適応とはならない。ガイドラインのクリニカル クエスションでは、粘膜挙上不能例、出血傾向のある症例など、内視鏡的粘膜切除不能病変に対する治療の選択肢として、光線力学的療法 (PDT)、アルゴンプラズマ凝固療法 (APC) などが選択されるとあるが<sup>1)</sup>、

外科的にはリンパ節郭清を省略した縮小手術である非開胸食道切除術が治療のオプションとなりうる<sup>4)</sup>。

食道癌に対するステージ別の治療方針

● Stage I

日本食道学会全国登録によると、食道癌の切除症例における Stage I の5年生存率 (overall survival) は64.5%であり、他の消化器癌に比較し得てその予後は決して良好ではない<sup>5)</sup> (図4)。Stage I 食道癌に対する CRT の臨床試験として JCOG 食道がんグループにより「Stage I (T1N0M0) 食道癌に対する放射線と抗癌剤 (CDDP/5-FU) 同時併用療法の第 II 相試験 (JCOG9708)」が行われたが<sup>6)</sup>、急性期の有害事象でのプロトコル中止例はなく、完遂率は97%であった。また、CR 率は87.5%であった。一方で、長期的には局所再発も多く、CR が持続した症例は50%で、5年生存率は75.5%であった。これは手術治療との直接比較した試験ではないが、high volume center における同一ステージに対する手術成績とほぼ同等であり、Stage I において CRT は手術治療に匹敵することが示唆された。

この結果を受けて、JCOG では、Stage I 食道癌に対して EMR を先行し、病理学的に脈管侵襲を認める場合のみ CRT を追加するプロトコルでの Phase II 試験 (「粘膜下層浸潤臨床病期 I 期 (T1N0M0) 食道癌に対する内視鏡的粘膜切除術 (EMR) と化学放射線併用治療の有効性に関する第 II 相試験 (JCOG0508)」) を現在実施している。また、Stage I 食道癌に対する手術治療と根治的 CRT との RCT である「臨床病期 I

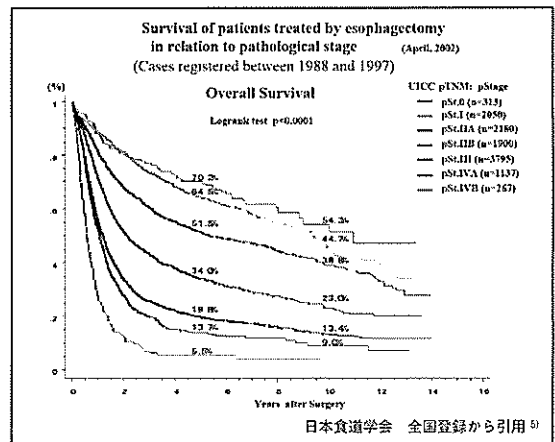


図4 食道切除術症例の病理ステージ別の生存率

(clinical-T1N0M0) 食道癌に対する食道切除術と化学放射線療法同時併用療法 (CDDP+5FU+RT) のランダム化比較試験 (JCOG0502)』が現在行われており、その結果が注目される。

● Stage II, III

T4を除く stage II, III の食道癌は、外科治療が標準的治療ではあるが<sup>5</sup>、食道癌全国登録によると5年生存率 (overall survival) は stage II 51.5%–34.0% (Stage IIA-III B), stage III 19.8%で、決して満足できる成績ではない<sup>5)</sup>(図4)。臨床成績の向上のために、補助化学療法の併用が考慮される。JCOG 食道がんグループにより施行された補助化学療法の有効性についての手術単独治療とのRCT「食道癌術後化学療法 (CDDP+5-FU) の無作為化比較試験 (第Ⅲ相) (JCOG9204)」<sup>7)</sup>では、生存率 (overall survival) では有意差を認めないものの、5年無再発生存率では、術後化学療法群55%、手術単独群45%で術後補助化学療法による再発予防効果が示された。またサブグループ解析では特にリンパ節転移陽性例に再発予防効果が示唆された。この結果、食道癌の根治手術後に病理学的にリンパ節転移が証明された症例に対する、CDDP+5-FU 2コースによる術後化学療法が標準的な治療となった。これに続いた、術前補助化学療法と術後化学療法の比較試験「食道癌 術前 VS 術後化学療法第Ⅲ相試験 (JCOG9907)」<sup>8)</sup>では、Stage II, III 食道癌において、術前補助化学療法群が術後化学療法群に比較して、有意に全生存期間、無再発生存期間ともに良好であることを発表しており、今後は術前補助化学療法が標準治療となると思われる。なお、欧米では切除可能な食道癌に対しては combined modality therapy (集学的治療) として、術前のCRTと手術治療の組み合わせが推奨されているが、本邦では一般的ではなく、今後の検討課題である。(図5)

Stage II, III の食道癌に対する非手術治療では、根治的 CRT が標準的な治療となるが、その治療成績についての概要について以下に述べる (図3)。JCOG で実施した、CRT の第二相試験「Clinical Stage II, III 食道癌に対する放射線化学療法の第Ⅱ相試験 (JCOG9906)」<sup>9)</sup>では、CRT による CR 率は68%、5年生存率 (overall survival) は37%であった<sup>9)</sup>。CRT では、およそ2/3の症例が一度はCRに入るが、そのうちの半数 (症例全体の1/3) には5年生存 (あるいは治癒) を見込むことができ、残りの半数 (全体の1/

- ・術後補助化学療法が有効である (JCOG9204、術後補助化学療法と手術単独の比較)
- ・術前補助化学療法が術後化学療法に比較して優れる (JCOG9907、術前補助化学療法と術後化学療法の比較)
- ・欧米では combined modality therapy として、術前の化学放射線治療に引き続いた手術治療が推奨される

図5 食道癌切除術症例に対する補助療法

3) が再発し、CRに入らない症例とあわせて、全体の2/3の症例に遺残、再発を認めることとなる。遺残再発症例に対しては、2<sup>nd</sup> line の化学療法を行うか、切除が可能であればサルベージ手術の対象となるが、サルベージ手術のみが予後を期待できる治療となる。各施設の成績をまとめたデータでは、Stage II, III に対する CRT による CR 率は変わらないが、サルベージ手術の実施率の高い東北大学の5年生存率が58%と良好であり<sup>9)</sup>、積極的なサルベージ手術の導入が治療成績の向上に寄与すると思われる (表)。

表 根治的放射線療法の治療成績 (Stage II, III)<sup>9)</sup>

施設	n	CR割合 (%)	3年生存率 (%)	5年生存率 (%)	Salvage operation (%)
国立がんセンター中央病院	88	66	48	35	13
国立がんセンター東病院	170	65	46	36	10
東北大	40	67.5	—	58	39
JCOG9906	76	68	44.7	36.8	16

ま と め

食道癌に対する治療は、手術治療と化学療法、CRT を組み合わせた集学的治療が重要である。手術治療を選択する場合にも Stage II, III では補助化学療法が推奨され、再発治療に対しても化学療法や CRT が選択される。一方、手術可能な症例に対しても根治的な CRT が行われることが多くなってきているが、CRT では一定の割合で、遺残・再発が起こりえるので、局所制御のためのサルベージ手術が唯一の治療のオプションとなる。さらに、今後は他の消化器癌と同様に分子標的療法の有効性が検討され、治療法に加わるものと思われる。

食道癌治療においては、手術を担当するわれわれ外科医は、手術治療についてのメリット、デメリットについて充分理解して、非手術治療を担当する内科医や放射線科医と連携することが必要である。また、治療成績の向上に向けた集学的治療の一環として、さらに安全で確実な手術を提供すべく研鑽をつまなくてはならない。

## 文 献

- 1) 日本食道学会／編. 食道癌診断・治療ガイドライン 2007年4月版. 東京：金原出版；2007年
- 2) 日本胸部外科学会 食道2008年学術調査結果. 日本胸部外科学会ホームページ.  
[http://www.jpats.org/modules/about/index.php?Content\\_id=23](http://www.jpats.org/modules/about/index.php?Content_id=23)(accessed October 2010)
- 3) 山崎 誠, 宮田博志, 瀧口修司, 他：【食道癌に対する集学的治療 最近の動向】Salvage surgeryをめぐる諸問題. 消化器外科 2010；33：1325-1331.
- 4) 七戸俊明, 奥芝俊一, 北城秀司, 他：縦隔鏡下食道切除術を施行したEMR適応外の早期食道癌の1例. 日本内視鏡外科学会雑誌 2005；10：209-213.
- 5) Comprehensive Registry of Esophageal Cancer in Japan. 3rd Edition (1998, 1999). 日本食道学会ホームページ.  
[http://www.esophagus.jp/pdf\\_files/crec\\_jpn\\_3rd\\_201006.pdf](http://www.esophagus.jp/pdf_files/crec_jpn_3rd_201006.pdf)(accessed October 2010).
- 6) Kato H, Sato A, Fukuda H, et al. A phase II trial of chemoradiotherapy for stage I esophageal squamous cell carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9708). *Jpn J Clin Oncol* 2009；39：638-643.
- 7) Ando N, Iizuka T, Ide H, et al. Surgery Plus Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Localized Squamous Cell Carcinoma of the Thoracic Esophagus: A Japan Clinical Oncology Group Study-JCOG9204. *J Clin Oncol* 2003；21：4592-4596.
- 8) 高張大亮, 室圭：【食道癌治療の最前線】化学放射線療法. 日本消化器病学会雑誌 2009；106：771-778.

## Summary

Operation vs. non-operation.  
Therapeutic options for esophageal cancer based on the recent evidence.

Toshiaki SHICHINOHE, Satoshi KONDO

Department of Surgical Oncology, Hokkaido University

The prognosis of esophageal cancer is not satisfactory despite recent advances in surgical intervention. Thus, when lymph node metastasis is suspected, adjuvant chemotherapy is concomitantly recommended with surgery.

When definitive chemoradiation therapy (CRT) is chosen as the nonoperative primary therapy, a tumor remnant and/or relapse can be expected to a certain degree. Therefore, appropriate adoption of a salvage operation is needed for the improvement of the outcomes of patients treated with CRT.

For the improvement of the prognosis for esophageal cancer patients, multimodality treatment that combines surgical treatment, chemotherapy, and radiotherapy is necessary with cooperation among surgeons, oncologists, and radiation oncologists.